

La glomerulonefrite acuta post-infettiva

Meccanismi immunitari delle glomerulonefriti

Carmelita Marcantoni, Roberta Aliotta, Luciano Gervasi

UOSD di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero Universitaria "G.Rodolico-San Marco", Catania



Carmelita
Marcantoni

Corrispondenza a:

Carmelita Marcantoni

UOSD di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero Universitaria "G.Rodolico-San Marco", Catania

Presidio Ospedaliero San Marco

Viale A.Ciampi, Catania

Tel 095 4794220

E-mail: marcantoni.carmelita@gmail.com

ABSTRACT

La glomerulonefrite acuta post-infettiva è una nefropatia ben definita, immunomediata, che si verifica a causa e successivamente ad un evento infettivo prevalentemente di origine batterica. Nel passato, la forma più frequente di glomerulonefrite acuta post-infettiva era la post-streptococcica, più diffusa nei bambini e a prognosi benigna. Negli ultimi decenni si è osservata una variazione dello scenario epidemiologico e clinico con prevalenza maggiore negli adulti fragili, sostenuta da infezioni non streptococciche, a prognosi sfavorevole con evoluzione verso la malattia renale cronica.

PAROLE CHIAVE: glomerulonefrite acuta post-infettiva

Introduzione

Per glomerulonefrite acuta post-infettiva si intende quella forma di nefropatia acuta glomerulare che si verifica a causa e successivamente ad un evento infettivo prevalentemente di origine batterica.

Nel passato, la forma più frequente di glomerulonefrite acuta post-infettiva era sostenuta da infezione streptococcica delle prime vie aeree o da infezione della cute (impetigine e cellulite), cosiddetta glomerulonefrite post-streptococcica, prevalente in età infantile, ad andamento in genere benigno. Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie ne ha ridotto la sua incidenza [1–3].

Nel mondo occidentale industrializzato, si è osservata una variazione dello scenario epidemiologico e clinico: la forma post-streptococcica si è certamente ridotta; sono invece aumentate le nefropatie associate a infezioni batteriche non streptococciche, con coinvolgimento prevalente di soggetti di età adulta e immunologicamente fragili, in cui la glomerulonefrite si sviluppa durante e non dopo l'infezione, con rischio non trascurabile di evoluzione verso una malattia renale cronica [1, 4]. Per tali ragioni, è preferibile parlare di glomerulonefriti associate ad infezioni e, in questo ambito, discriminare la forma classica post-infettiva, di cui la post-streptococcica rappresenta il prototipo, dalle altre in corso di infezione attiva acuta o cronica [4, 5] (Figura 1).

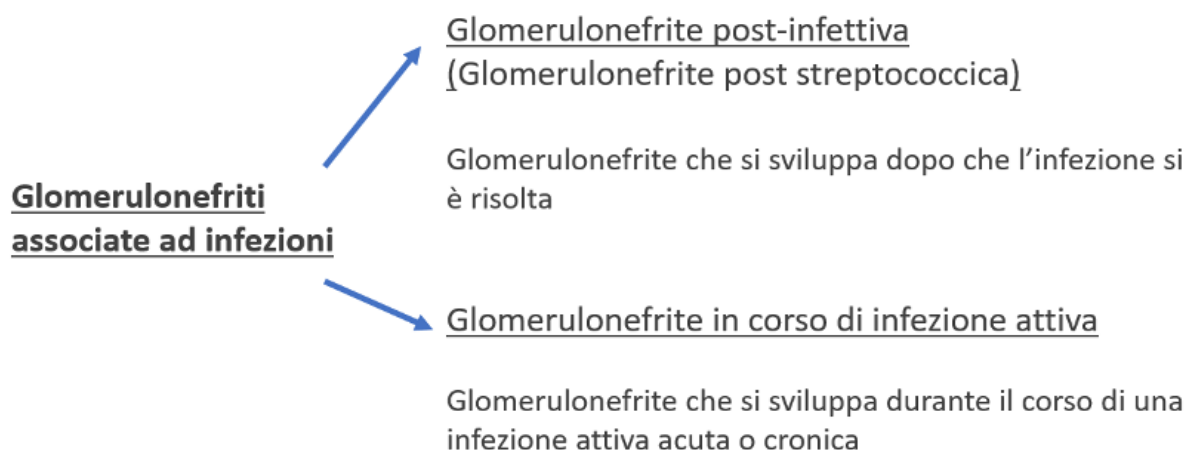


Figura 1. Glomerulonefriti associate ad infezioni: 2 setting clinici.

Glomerulonefrite acuta post-infettiva (post-streptococcica)

Nefropatia ben definita, immunomediata, la sua incidenza è ridotta per ragioni non interamente chiare, ma verosimilmente secondarie alla diagnosi precoce e all'efficace trattamento dell'infezione streptococcica. Nonostante ciò si osservano ancora focolai epidemici in alcune aree geografiche e casi sporadici rappresentano nei Paesi in via di sviluppo la causa del 20% dei ricoveri in età pediatrica [1].

La presentazione clinica varia dalla microematuria asintomatica alla sindrome nefritica, caratterizzata da micro/macroematuria, proteinuria che può raggiungere il range nefrosico, edema, ipertensione arteriosa, insufficienza renale acuta. Nel 90% dei casi si osserva la riduzione, in genere in fase precoce di malattia, del C3 e del CH50 (attività totale del complemento), che rientrano nei limiti entro 4-8 settimane.

Il quadro renale è in genere preceduto da un episodio infettivo faringitico o della cute: dopo un periodo di latenza variabile da 1 a 3 settimane dall'episodio infettivo possono comparire i segni del coinvolgimento renale e a quell'epoca l'infezione essere quasi o definitivamente guarita. Solo in un

quarto dei casi è possibile rilevare un esame colturale positivo della faringe o della cute; è possibile, inoltre, osservare variazioni dell'antistreptolysin O (ASO) e dello streptozyme test che solo in un 25% dei casi può avere valore diagnostico. La prognosi è in genere favorevole.

Glomerulonefrite associata ad infezione (dell'adulto)

Negli ultimi anni e nelle società occidentali la glomerulonefrite post-infettiva è diventata più frequente negli adulti/anziani, ha una prognosi riservata, con una significativa evoluzione verso la malattia renale cronica e l'end-stage renal disease. Siccome negli adulti il coinvolgimento renale è generalmente associato al processo infettivo attivo, il termine di glomerulonefrite associata ad infezione appare più appropriato. È più frequente nel sesso maschile; un background di fragilità del sistema immunocompetente è presente in oltre la metà dei casi descritti ed è fattore prognostico sfavorevole: si tratta di pazienti affetti da diabete mellito, neoplasie, malnutrizione severa, patologia valvolare cardiaca, che hanno fatto abuso di droghe o alcol.

Rispetto a quanto osservato nei bambini, i siti di infezioni sono eterogenei e includono le prime vie aeree, la cute, polmoni, cuore, apparato urinario, la mucosa intestinale o gli ascessi somatici.

Le forme non streptococciche sono più frequenti delle streptococciche: lo stafilococco (aureus, meticillino-resistente, epidermidis) risulta tre volte più frequente negli anziani e nei diabetici, segno di aumentata colonizzazione della loro cute e delle mucose; seguito dai batteri Gram negativi (E. Coli, il più frequente; Yersinia, Pseudomonas ed Hemophilus).

Le manifestazioni cliniche renali variano dalle anomalie urinarie alla sindrome nefritica acuta. I valori di creatininemia all'esordio sono più elevati negli anziani che nei giovani adulti, con rischio di scompenso cardiovascolare maggiore perché la popolazione è affetta da varie comorbidità. L'ipocomplementemia, presente fino al 70-80 % dei casi, si normalizza entro due mesi dalla presentazione, eccetto nei casi in cui persiste l'infezione [6].

Dal punto di vista istologico, nel 2003 Nasr descriveva 5 casi di glomerulonefrite proliferativa endocapillare ed essudativa associata a infezione stafilococcica, caratterizzati dalla presenza alla immunofluorescenza di depositi granulari di C3 e dominanti di IgA nel mesangio e lungo i capillari. Questa nuova variante morfologica, cosiddetta "IgA dominant Infection related glomerulonephritis" è stata successivamente descritta in maniera più frequente, soprattutto negli anziani, talora diabetici e affetti da più comorbidità, a prognosi sfavorevole [7-9].

Patogenesi

La forma post-infettiva è una malattia glomerulare da immunocomplessi indotta nella forma post-streptococcica da specifici ceppi nefritogenici dello streptococo beta emolitico di gruppo A che innescano l'attivazione del complemento e la risposta infiammatoria.

Precocemente, anche prima che ci sia una risposta anticorpale, gli antigeni derivanti dall'infezione entrano in circolo e possono depositarsi nei glomeruli. Quando si verifica la risposta anticorpale, l'infezione viene bloccata ma gli antigeni di origine infettiva e gli immunocomplessi derivati dalla reazione antigene-anticorpo continuano a circolare.

Quando raggiungono una certa dimensione molecolare, configurazione o carica elettrica, si depositano nei glomeruli. Inoltre, gli anticorpi circolanti possono legarsi agli antigeni infettivi precedentemente depositati nel glomerulo, formando così gli immunocomplessi in situ.

Gli immunocomplessi circolanti e quelli formati in situ si accumulano gradualmente e innescano una risposta infiammatoria, mediata dalla prevalente attivazione locale della via alterna del

complemento, determinando una glomerulonefrite giorni o settimane dopo che l'infezione è guarita.

In sintesi i meccanismi principali di danno glomerulare sono rappresentati [10, 11]:

- dalla deposizione di immunocomplessi circolanti;
- dalla formazione in situ di immunocomplessi risultanti dalla deposizione di antigeni streptococcici all'interno della membrana basale glomerulare e successivo legame con anticorpi;
- dalla formazione in situ di immunocomplessi derivanti dalla interazione tra anticorpi contro antigeni streptococcici circolanti che cross-reagiscono con componenti della membrana basale glomerulare (molecular mimicry);
- da meccanismi autoimmuni.

Due sono gli antigeni streptococcici più studiati:

- NAPIr (Nephritis-associated plasmin receptor): un enzima glicolitico con attività plasminica che può promuovere una reazione infiammatoria locale; anticorpi anti-NAPIr sono stati dosati nel siero del 92% di pazienti con glomerulonefrite post-streptococcica [12];
- SPE B (Streptococcal Pyrogenic exotoxin B): una proteinasi, che è stata localizzata nei depositi subepiteliali [13].

Questi antigeni attivano la via alterna del complemento (riscontro caratteristico della glomerulonefrite post-infettiva) e amplificano l'espressione delle molecole di infiammazione.

Quadro istologico renale

Microscopia ottica

Il quadro istologico tipico è quello di una glomerulonefrite proliferativa intracapillare diffusa ed essudativa, con presenza di numerosi leucociti polimorfonucleati nel lume dei capillari glomerulari (Figura 2). La presenza di semilune è rara ed è associata a prognosi severa.

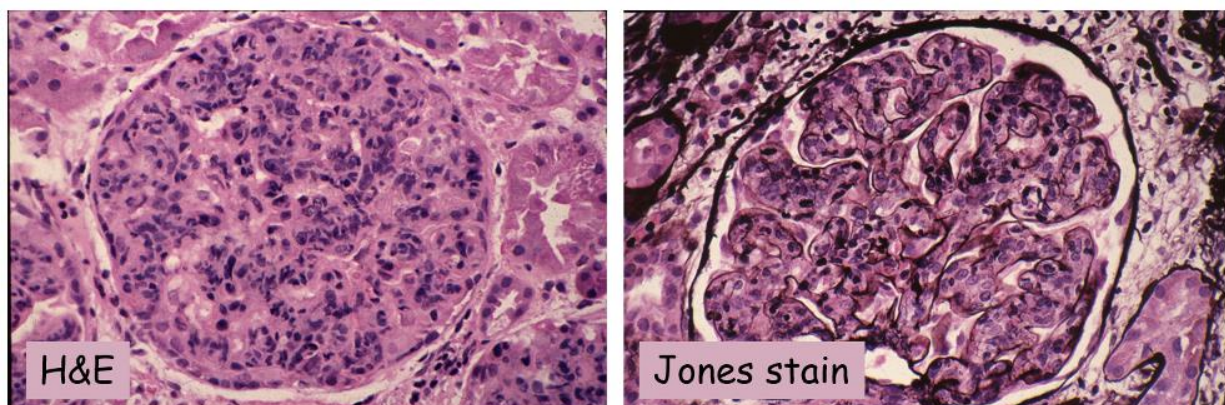


Figura 2. Microscopia ottica: glomerulonefrite proliferativa diffusa endocapillare e essudativa.

Immunofluorescenza

Depositi di C3 e IgG sono caratteristicamente distribuiti in un pattern granulare e diffuso nel mesangio e nelle pareti capillari. Il pattern granulare di C3 nelle pareti dei capillari (deposito tipo ghirlanda) conferisce un aspetto a cielo stellato (Figura 3).

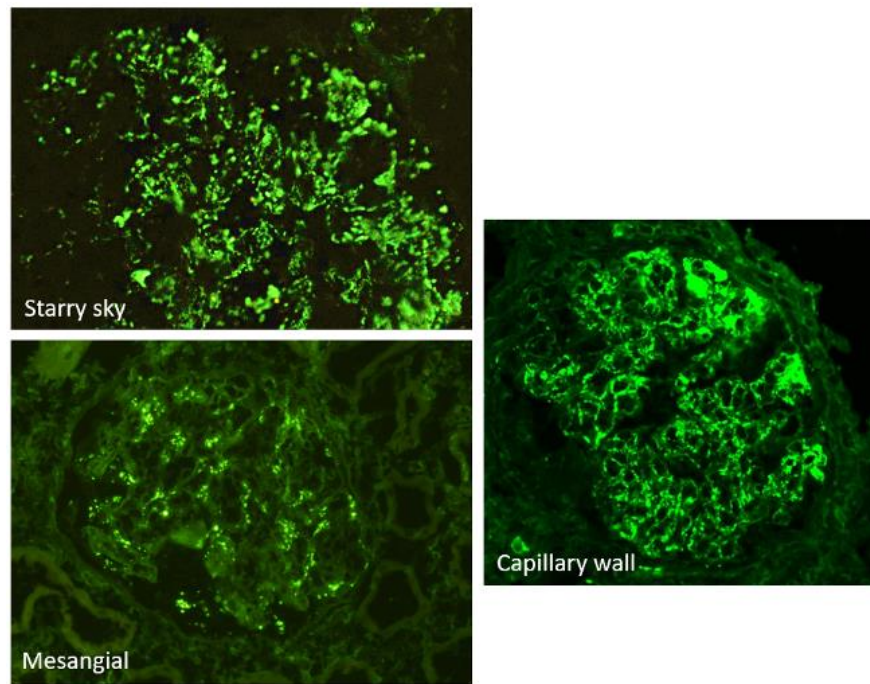


Figura 3. Immunofluorescenza: depositi granulari di C3 dominante e di IgG.

Microscopia elettronica

La caratteristica peculiare, patognomonica, è la presenza di depositi subepiteliali, a forma di gobba, cosiddetti “humps”, corrispondenti ai depositi di IgG e C3, positivi alla immunofluorescenza (Figura 4).

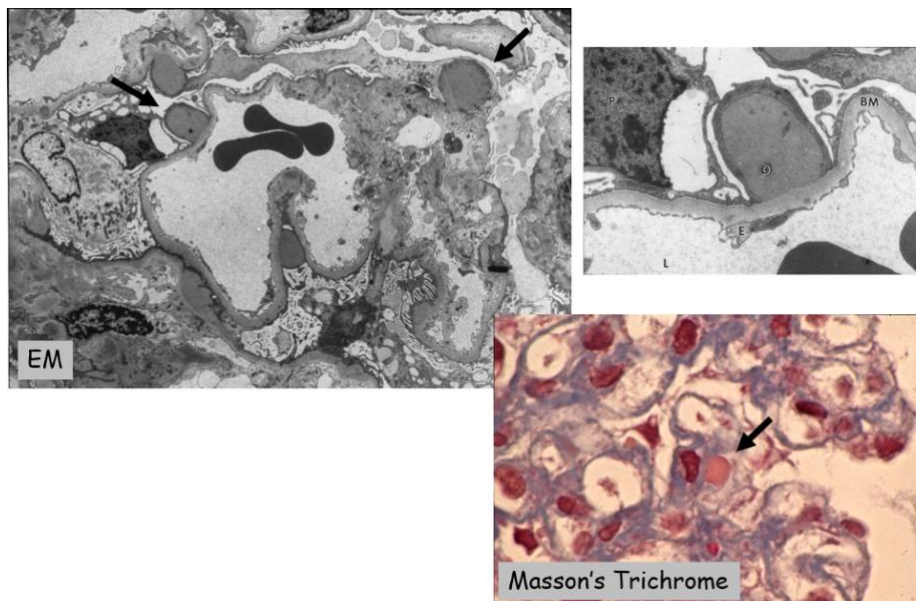


Figura 4. Microscopia elettronica: “humps” subepiteliali.

Diagnosi

La diagnosi di glomerulonefrite post-infettiva è in genere basata sul quadro clinico e la dimostrazione di una infezione recente [14]. Secondo Nasr [6] la diagnosi richiede che siano soddisfatti almeno 3 dei 5 seguenti criteri diagnostici:

- Evidenza clinica e laboratoristica di una infezione recente o all'esordio della glomerulonefrite
- Riduzione dei livelli di C3
- Quadro istologico di glomerulonefrite proliferativa endocapillare e essudativa
- Deposito glomerulare di C3 dominante o codominante alla immunofluorescenza
- Presenza di humps alla microscopia elettronica

La diagnosi può essere ritardata quando non c'è una storia chiara di correlata infezione.

La biopsia renale non viene eseguita nella maggior parte dei pazienti, soprattutto se bambini, per confermare una diagnosi clinica classica e circostanziata. Per queste ragioni è verosimile che la reale incidenza delle glomerulonefriti post-infettive sia sottostimata, proprio perché tiene conto di una popolazione selezionata che è stata sottoposta a biopsia renale, escludendo così i casi in cui la diagnosi viene posta solo in base ai dati clinici e laboratoristici.

Indicazione alla biopsia renale

La biopsia renale è indicata nei casi in cui l'andamento clinico della sospetta glomerulonefrite post-infettiva è atipico: quando la nefropatia è in progressivo peggioramento in assenza di un chiaro episodio di infezione precedente; quando il C3 rimane persistentemente basso dopo le 4-6 settimane; quando la storia clinica è caratterizzata da episodi ricorrenti di ematuria; quando bisogna escludere altre forme di glomerulonefrite che hanno una presentazione simile ma che richiedono un trattamento immunosoppressivo più aggressivo.

Diagnosi differenziale

La biopsia renale può essere necessaria per differenziare da:

- C3 glomerulopathy: la presentazione clinica della C3 glomerulopathy può non essere distinguibile dalla post-infettiva [15]. Essa si può manifestare con ematuria, ipertensione, proteinuria e ipocomplementemia, segni e sintomi che possono comparire a seguito di una infezione delle prime vie aeree in alcuni pazienti. A differenza della forma post-infettiva che va in risoluzione entro 4-6 settimane, nel paziente con C3 glomerulopathy il C3 continua a rimanere basso e può esserci un peggioramento della creatinemia. Il termine "glomerulonefrite postinfettiva atipica" è stato coniato per descrivere il decorso di quella nefropatia diagnosticata come post-infettiva, non seguita da risoluzione ma caratterizzata dalla persistenza delle anomalie urinarie o addirittura dal peggioramento della funzione renale; sono stati riportati in letteratura quei casi in cui il paziente sviluppava in seguito una forma cronica di C3 glomerulopathy. Perciò è stato postulato che la post-infettiva atipica possa rappresentare una forma self-limiting di C3 glomerulopathy e che ricada nello spettro di un continuum della C3 glomerulopathy e della malattia da depositi densi [16, 17]. D'altra parte sono stati descritti 11 casi in cui la maggior parte dei pazienti con una forma atipica di glomerulonefrite post-infettiva aveva un sottostante difetto della regolazione della via alterna del complemento. Gli autori hanno ipotizzato che quando una infezione attiva la via alterna del complemento, in condizioni normali la via rientra sotto controllo quando la infezione guarisce. Nei pazienti con un difetto regolatorio della via alterna, il sistema complemento e infiammazione rimane continuamente attivato anche dopo la risoluzione dell'infezione, comportando lo sviluppo di una forma atipica di glomerulonefrite post-infettiva. In questi pazienti predisposti l'infezione smaschera un difetto sottostante delle proteine del sistema alterno del complemento [18]. Per questo, nelle forme di glomerulonefrite atipica è consigliato lo studio delle proteine regolatorie e la genetica del complemento.

- Glomerulonefrite da IgA: nei pazienti affetti la comparsa del quadro renale è in genere quasi contemporaneo all'evento infettivo (meno di 5 giorni rispetto ai 10 giorni della forma post-streptococcica) e i pazienti possono avere avuto storia pregressa di episodi di macroematuria. Non è facile differenziare morfologicamente, in assenza dello studio ultrastrutturale, la glomerulonefrite da IgA dalla forma IgA dominante correlata all'infezione da stafilococco, descritta negli adulti come glomerulonefrite post-stafilococcica. Tuttavia, l'età più elevata, la ipocomplementemia, la presenza di comorbidità e la infezione sostenuta da stafilococco sono elementi utili nell'indirizzare la diagnosi [6–9].
- Altre glomerulonefriti associate a ipocomplementemia, come la nefrite lupica o la crioglobulinemica; oppure le IgA vasculitis (Schonlein-Henoch): in questi casi il quadro renale è associato ad altre manifestazioni extrarenali.
- Glomerulonefrite associata ad infezione endocarditica: il quadro istologico più frequente è una glomerulonefrite necrotizzante con semilune, pauci immune ANCA-associata.
- Glomerulonefrite associata a infezione cronica dello shunt ventricolo-atriale o ventricolo-giugulare o ventricolo-peritoneale inseriti per il trattamento dell'idrocefalo: il pattern tipico è una glomerulonefrite membrano-proliferativa, con proliferazione endo ed extracapillare con semilune. L'immunofluorescenza documenta depositi granulari sottoendoteliali e mesangiali di IgM IgG e complemento.

Terapia

La terapia è antibiotica (se presente l'infezione) e di supporto nella gestione del sovraccarico idrico e dell'ipertensione arteriosa (restrizione idrica, dieta iposodica e diuretici). La necessità di trattamento emodialitico è rara. L'uso degli steroidi è stato descritto aneddoticamente nelle forme post-infettive, ma non ci sono evidenze che sia efficace; è controindicato nel trattamento delle glomerulonefriti in corso di infezione attiva acuta o cronica, in cui la vera terapia consiste solo nella terapia antibiotica [14].

Decorso clinico

L'outcome è eccellente nei bambini. Una summary series di 229 bambini con glomerulonefrite post-streptococcica ha evidenziato la persistenza di anomalie urinarie nel 20% dei casi, ma normale funzione renale nel 92-99% dei casi a distanza di 5-18 anni dall'esordio della glomerulonefrite [2].

Comunque, la prognosi long-term non è sempre benigna, soprattutto negli adulti [19–21] (Figura 5). Uno studio retrospettivo italiano ha descritto che dopo un follow-up medio di 7.5 anni solo il 43% dei pazienti rimaneva in remissione completa, il 27% aveva sviluppato insufficienza renale cronica e il 10% era in dialisi. L'assenza di comorbidità e l'assenza di infiltrato interstiziale risultavano predittivi di remissione completa di malattia [19].

I pochi dati pubblicati in letteratura suggeriscono che la prognosi long-term è peggiore negli adulti probabilmente perché la tipologia dei pazienti affetti da glomerulonefriti associate ad infezione è cambiata negli anni: la classica post-streptococcica diventata più rara, mentre il numero di casi con comorbidità è progressivamente aumentato (pazienti più anziani, affetti da diabete mellito, patologia cardiovascolare e BPCO, neoplasie, ecc.).

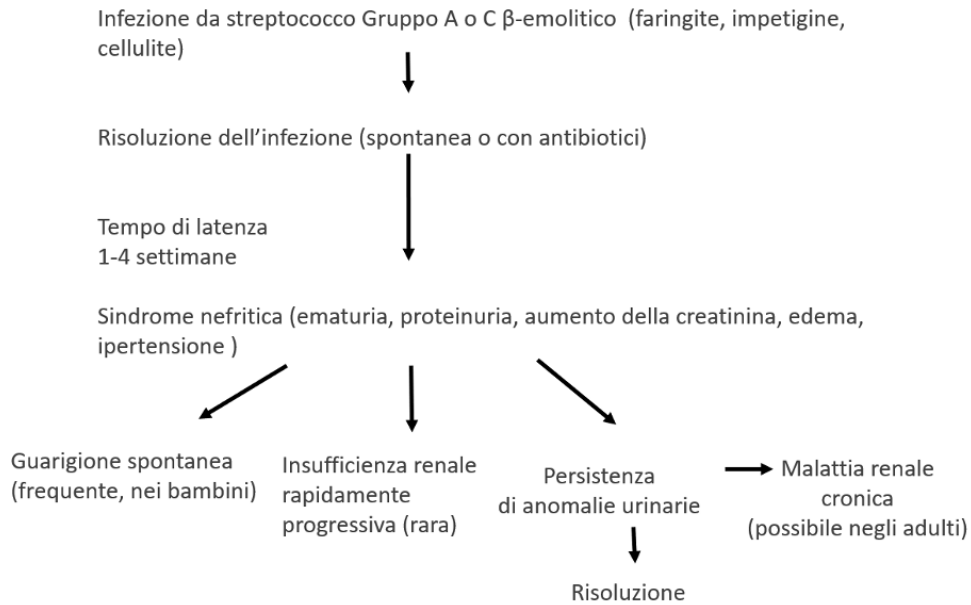


Figura 5. Glomerulonefrite post infettiva: decorso clinico.

Conclusioni

Sebbene il trattamento precoce delle infezioni streptococciche nei bambini abbia permesso di ridurre l'incidenza della glomerulonefrite classica post-streptococcica, essa rimane ancora frequente nei Paesi in via di sviluppo. Negli adulti, le glomerulonefriti associate ad infezione vanno considerate una condizione molto seria, da monitorare regolarmente, in cui anche le evoluzioni favorevoli possono comportare diversi mesi di ricovero e cure, gravate da un alto rischio di malattia renale cronica e di insufficienza renale di grado severo.

Una considerazione importante meritano i casi di "glomerulonefrite post-infettiva atipica", in cui è necessario un attento monitoraggio clinico e laboratoristico e l'esecuzione della biopsia renale al fine del corretto inquadramento diagnostico e terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodriguez-Iturbe B & Haas M, Ferretti JJ, Stevens DL & Fischetti VA (editors). Post-Streptococcal Glomerulonephritis. 2016 Feb 10. In *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866231/>.
2. Rodriguez-Iturbe B, Musser JN. The current state of post streptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1855-1864, <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010092>.
3. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian Registry of Renal Biopsies in children). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:293-297, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027821>.
4. Nadasdy, T. and Hebert L.A. Infection-related glomerulonephritis: understanding mechanisms. *Seminars in Nephrology* 2011; 31: 369-375, <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.008>.
5. Richard J, Glassock, Anthony Alvarado, Jason Prosek et al. Staphylococcus-Related Glomerulonephritis and Poststreptococcal Glomerulonephritis: Why Defining "Post" Is Important in Understanding and Treating Infection-Related Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2015, 65:826-832, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.023>.
6. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013, 83:792-803, <https://doi.org/10.1038/ki.2012.407>.
7. Miquelestorena-Standley E, Jaulery C, Mchet MC, et al. Clinicopathologic features of infection related glomerulonephritis with IgA deposits: a French Nationwide study. *Diagnostic Pathology* 2020; 15:62, <https://doi.org/10.1186/s13000-020-00980-6>.
8. Nasr SH, Markowitz GS, Whelan JD, et al. IgA dominant acute post staphylococcal glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 2003; 34:1235-1241, [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(03\)00424-6](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(03)00424-6).
9. Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol* 2008; 39: 1309-1316. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.02.015>.
10. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 2007; 71:1094–1104, <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002169>.
11. Bernardo Rodriguez-Iturbe Autoimmunity in Acute Poststreptococcal GN: A Neglected Aspect of the Disease. *JASN* 32: 534–542, 2021, <https://doi.org/10.1681/ASN.2020081228>.
12. Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M et al. Nephritis associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: characterization of antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1785, <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000130624.94920.6b>.
13. Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M et al. Is the nephritogenic antigen in post streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH? *Kidney Int* 2005; 68:1120, <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00504.x>.
14. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100, S210-S214, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
15. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013 Dec;84(6):1079-89, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24172683/>.
16. Smith RJH, Appel GB, Blom AM et al. C3 glomerulopathy-understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(3):129-143, <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0107-2>.
17. Kaartinen K, Safa A, Kotha S et al. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Seminars in immunology* 2019; 43 (101331):1-10, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101331>.
18. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013; 83(2):293-299, <https://doi.org/10.1038/ki.2012.384>.
19. Moroni G, Pozzi C, Quaglini S et al. Long term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infections in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1204-1211, <https://doi.org/10.1093/ndt/17.7.1204>.
20. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Acute Postinfectious glomerulonephritis in the modern era. Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 2008; 87:21-32, <https://doi.org/10.1097/md.0b013e318161b0fc>.
21. Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:187-195, <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060611>.